ITEM 268 : HYPERCALCÉMIE

Hypercalcémie : **calcémie > 2,6 mmol/L** (N = 2-2,6), vérifié par 2 dosages successifs en dehors des formes graves **ou calcémie ionisée > 1,3 mmol/l** (*1,35 mmol/L selon le MIR*).
- **Correction selon l'albumine** : **calcémie corrigée** = **calcémie + 0,025 (40 – albuminémie).**
- **Calcium ionisé** (fraction libre = 55 %, indépendante des protéines) : norme = **1,15 – 1,30 mmol/L.**
➜ Le calcium ionisé varie avec le **pH** (↗ par l'acidose) et la **phosphatémie** (↘ par l'hypophosphatémie).

PHYSIOLOGIE

Régulation

2 hormones principales régulent la calcémie (ionisée) : PTH et vitamine D.
- **PTH** : ↗ remodelage osseux, réabsorption rénale, excrétion de phosphore et hydroxylation de vitamine D.
➞ Augmentation de la PTH via le **récepteur CaSR** (cellules parathyroïdiennes et tubulaires rénales).
- **1,25-OH-vitamine D** : ↗absorption digestive, ↗ résorption osseuse, facilite l'action rénale de la PTH.
- **Calcitonine thyroïdienne** : ↘ absorption digestive, ↗fixation osseuse, ↘ réabsorption rénale.
➜ Au niveau rénal : réabsorption passive avec le flux sodé au niveau du **tube contourné proximal** (70 %), au niveau de **l'anse de Henlé** (20 %) et au niveau du **tube contourné distal** (10 % ➜ régulé par la PTH).

Cause d'hypercalcémie

- ↗**Activité ostéolytique** (plus fréquent) : ↗ PTH (ou analogue PTHrp), métastase ostéolytique, ↗ IL-6 (myélome).
- ↘ **Excrétion rénale du calcium** : diurétique thiazidique, hypercalcémie hypocalciurie familiale.
- ↗ **Absorption digestive** : excès de vitamine D.
- Possible association de plusieurs mécanismes.

ÉTIOLOGIE

Hyper-parathyroïdie primaire

= 1re cause d'hypercalcémie (60 % des cas), généralement modérée < 2,75 mmol/L.
- Généralement chronique (90 % des hypercalcémies en ambulatoire), fluctuante.
- ↗ PTH : hypercalcémie avec hypercalciurie, hypophosphorémie avec hyperphosphaturie.

Pathologie maligne

- **Métastase ostéolytique** : principalement poumon, prostate, rein, sein, thyroïde.
- **Syndrome paranéoplasique** (sécrétion inappropriée de PTHrp) : principalement cancer épidermoïde (ORL, vessie, œsophage), cancer du rein, cancer bronchique non à petites cellules, cancer de l'ovaire.
➜ Effet identique à la PTH, sauf au niveau de l'hydroxylation de vitamine D.
- **Myélome**, plus rarement **lymphome, leucémie** : sécrétion inappropriée **d'IL6** par les plasmocytes.

Iatrogène

- **Prise excessive de calcium oral** (surtout en cas d'insuffisance rénale).
- **Vitamine D** (active surtout : calcitriol, calcidiol) : ? de l'absorption intestinale de calcium.
- **Vitamine A, rétinoïdes en dermatologie** (doses > 50 000 UI/jour) : ? résorption osseuse.
- **Lithium** : stimulation des cellules parathyroïdiennes (? PTH) et de la réabsorption tubulaire.
- **Diurétique thiazidique** : ? réabsorption de calcium au tube contourné distal.

Autres (5 %)

- **Sarcoïdose** ou **autre granulomatose** (**tuberculose, coccidioïdomycose, histoplasmose, maladie de Hodgkin,** 1/3 des **lymphomes non hodgkinien**) : activité 1-hydroxylase des macrophages.
- **Hyperthyroïdie** : hypercalcémie modérée dans 15-20 % des cas par ? résorption osseuse.
- Autre cause endocrinienne (rare) : **insuffisance surrénale**, **phéochromocytome, acromégalie.**
- **Immobilisation prolongée** complète (surtout en cas de maladie osseuse de Paget).

Hypercalcémie hypocalciurique bénigne familiale

= Affection autosomique dominante rare : mutation du gène du récepteur sensible au calcium des cellules parathyroïdiennes et tubulaires rénales.
- Généralement asymptomatique.
- PTH normale ou augmentée avec calciurie/créatininurie < 0,01 et FECa < 1 %.

MANIFESTATIONS

Souvent asymptomatique !! Si symptomatique = hypercalcémie aigue importante

Générales

- Asthénie physique ou psychique, amaigrissement, anorexie, céphalées, adynamie, perte d'autonomie.

Digestives

- **Nausées** et **vomissements**, **douleurs abdominales diffuses ou épigastriques**, **constipation** voire **syndrome pseudo- occlusif.**
- Poussées de **pancréatite aiguë** (rare).

Neurologiques

- **Syndrome pseudo-polynévritique : hyporéflexie/aréflexie, paralysie distale.**
- **Syndrome pseudo-myopathique : hypotonie.**
- **Troubles de la vigilance : syndrome confusionnel, asthénie, somnolence**, jusqu'au **coma.**
- **Symptômes psychiatriques** : **agitation, syndrome dépressif, hallucinations/épisode psychotique**…
- **Déficit cognitive.**

Rénales

- **Syndrome polyuro-polydipsique** (20 % des cas) : **diabète insipide néphrogénique** (résistance rénale à l'action de l'ADH) avec **fuite de Na+ et K+.**
- **Déshydratation extra-cellulaire** (par diminution de la réabsorption de sodium) (avec HTA paradoxale), avec risque d'**IRA fonctionnelle** (entraînant une réabsorption réactionnelle de sodium et de calcium, entretenant l'hypercalcémie).

Cardiaques

- **Hypertension artérielle.**
- **ECG** : tachycardie sinusale, raccourcissement de l'espace QT (avec aspect en cupule), aplatissement de l'onde T, allongement du PR, sous-décalage du segment ST.
- Signes de gravité (Ca > 3,5 mmol/L) :
. **Trouble du rythme** : **extra-systole ventriculaire, tachcyardie ou fibrillation auriculaire.**
. **Trouble de conduction** : **BAV avec bradycardie sévère.**

	Calcifications ectopiques si hypercalcémie chronique	- Rénale : **lithiase rénale calcique** (colique néphrétique, infection urinaire), **néphrocalcinose, IRC obstructive.** - Pancréatique : **pancréatite chronique calcifiante.** - Digestive : **lithiase biliaire.** - Ostéo-articulaire : **ostéoporose, douleur osseuse peu spécifique, chondrocalcinose**, **tuméfaction osseuse** (ostéite fibreuse kystique), **fractures spontanées** (rares). - Cardiaques : dépôts valvulaires, coronaires…
HYPERCALCÉMIE AIGUË		= Calcémie **> 3,5 mmol/L** : généralement de cause néoplasique ➔ urgence diagnostique et thérapeutique.
DIAGNOSTIC		- Suspicion d'hypercalcémie devant la présence de signes évocateurs (exacerbés). . Fièvre. . Troubles de la vigilance, obnubilation +/- coma. . Douleurs abdominales pseudo-chirurgicales avec vomissements. . Déshydratation extracellulaire avec insuffisance rénale aiguë. - Confirmation par dosage de la calcémie et de l'albuminémie ou du calcium ionisé. - Évaluer le retentissement : examen clinique complet, bilan standard (**ionogramme, bilan rénal**), **ECG.** - Facteurs d'aggravation : **prise de digitalique, hypokaliémie (diurétiques…)** ➔Traitement en urgence sans attendre le résultat du bilan complémentaire.
TRAITEMENT		➔ Hospitalisation en urgence. - Mesures générales de réanimation : scope, saturation, VVP/VVC, **SNG en aspiration** si vomissement. - Arrêt des facteurs étiologiques/aggravant : digitalique, hypokaliémie (diurétique), médicaments hypercalcémiants. - **Réhydratation massive ++ IV** : sérum salé isotonique **3 à 6 L**/24 h pour corriger la DEC et bloquer le mécanisme d'entretien de l'hypercalcémie.
	Traitement hypo-calcémiant	- **Bisphosphonate IV** (**pamidronate**) : . en 1 injection sur 4 h dilué dans 500 cc de soluté NaCl 9 ‰. ± répétée à 2-4 jours si besoin (délai d'action de 48 h). - **Corticothérapie IV** (0,5 à 1 mg/kg) : formes iatrogènes, myélome ou granulomatose. - **Épuration extrarénale** (avec bain pauvre en calcium) = en urgence dans les formes graves : hypercalcémie maligne > 4,5 mmol/L, IRA oligo-anurique ou échec des traitements médicaux. - **Diurèse forcée par furosémide IV** après expansion volémique avec compensation par NaCl : discutée, seulement en soins intensifs, à éviter en cas de myélome. - **Calcitonine** : effet rapide mais très transitoire, rarement utilisée, risque de tachyphylaxie. - **Calcimimétique** (cinacalcet) seulement en cas d'hyperparathyroïdie sévère associée à un carcinome parathyroïdien.
HYPERCALCÉMIE CHRONIQUE		= Découverte fortuite ou signes cliniques de l'hypercalcémie : confirmée par 2 dosages successifs. - Traitement non urgent si calcémie < 3,5 mmol/L, sans symptôme ni signe ECG.
BILAN ÉTIOLOGIQUE	C	- Prise médicamenteuse. - Atcd de lithiase urinaire, colique néphrétique, fracture pathologique, cancer, insuffisance rénale. - Signes tumoraux : tumeur, ADP, MT, douleur osseuse…
	Bio	- **Bilan phosphocalcique** : **.** ↗ PTH : ↗**calcémie,** ↗ **calciurie,** ↘ **phosphorémie,** ↗**phosphaturie.** **.** ↗ Vitamine D **:** ↗ **calcémie,** ↗ **calciurie,** ↗ **phosphorémie.** - **Dosage PTH 1-84** : normale ou augmentée si hyperparathyroïdie primitive, hypercalcémie familiale ou lithium. - **Dosage PTHrp** : augmenté en cas de syndrome paranéoplasique. - **Dosage 1,25-OH-vitamine D** (demi-vie courte) : augmenté en cas de granulomatose ou de lymphome. - **Dosage de la vitamine D** : augmenté en cas d'intoxication à la vitamine D.

	PTH	Phosphatémie	Calciurie	25-OH-vitamine D	1-25-OH-vitamine D
Hyperparathyroïdie primaire	N ou ↗	↘	↗	N	↗
Hypercalcémie familiale	N ou ↗	N ou ↘	↘	N	N
Sécrétion de PTHrp	↘	↘	↗	N	N
Hypercalcémie osseuse	↘	N ou ↗	↗↗	N	N
Hyper-vitaminose D	↘	N ou ↗	↗	↗ si exogène N si endogène	↗ si exogène ↗↗ si endogène

Recherche de pathologie maligne	➔ En cas de négativité du bilan ou de contexte évocateur (hypercalcémie aiguë, atcd néoplasiques…) : - Dosage de **PTHrp** (si bilan phosphocalcique évocateur). - Poumon : **RP, TDM thoracique, bronchoscopie** si doute. - Rein : **échographie rénale, uro-TDM** si doute. - Sein : **mammographie bilatérale, écho mammaire** et cytoponction si doute. - Thyroïde : **échographie thyroïdienne**, cytoponction si doute. - Myélome : **EPS** et **EPU** avec immunofixation, **myélogramme**, **Rx du squelette.**
Cause rare	- Si négativité du bilan exhaustif : évoquer une **endocrinopathie** (**TSH**), une **granulomatose** (**ECA**)…
COMPLICATIONS	- Bilan biologique : **urée, créatininémie, protéinurie/24 h.** - **ECG, échographie/TDM rénale, Rx articulaires.**

HYPERPARATHYROÏDIE PRIMAIRE

Hyperparathyroïdie primaire : 1re cause d'hypercalcémie asymptomatique ou paucisymptomatique, surtout femme > 60 ans
Cause : **adénome parathyroïdien** (85 %), **hyperplasie parathyroïdienne diffuse** (15 %), **carcinome parathyroïdien** (< 1 %) Isolée dans la majorité des cas, ou peut s'intégrer dans :
- **NEM 1 ou NEM 2a** (hyperplasie parathyroïdienne diffuse).
- **Mutation HRPT2** : associée à une **tumeur osseuse mandibulaire.**

DIAGNOSTIC	Hypercalcémie	- Signes généralement frustre ou asymptomatique.
	Hyper-sécrétion de PTH	- Signes osseux : . **Fractures pathologiques, douleurs osseuses, tuméfaction osseuse.** . Rx : **déminéralisation**, **ostéite fibreuse**, **résorption sous-périostée.** . **Ostéodensitométrie** : ostéopénie ou ostéoporose, principalement corticale. - **Chondrocalcinose.** - Signes rénaux : **colique néphrétique, lithiase urinaire, néphrocalcinose, IRC.**
	Biologie	- **Hypercalcémie** avec **hypercalciurie** et **hypophosphatémie** avec **hyperphosphaturie.** - **Dosage de la PTH 1-84 : normal ou augmenté** (inadapté par rapport à l'hypercalcémie). ➔ 2 examens nécessaires au diagnostic d'hyperparathyroïdie : calciurie et PTH 1-84.
BILAN	Repérage de la tumeur	➔ 2 examens nécessaires et suffisants pour le repérage de la tumeur : non systématique, seulement en cas d'indication opératoire. - **Échographie des parathyroïdes (cervicale)** : Se 50 %, Sp 93 %. - **Scintigraphie au sesta-MIBI** : Se 80 %, fixe les localisations ectopiques, avec soustraction de l'image thyroïdienne par scintigraphie à l'iode 121 associée ou par clichés tardifs.
	Bilan des complications	- Rénale : **urée, créat, échographie rénale** voire **scanner abdominal sans injection.** - Osseuse : **Rx du squelette, ostéodensitométrie.** - Complications de l'hypercalcémie.
	Recherche de NEM	- Non systématique, indiqué si : sujet < 50 ans, localisations multiples ou récidives.
TTT	TTT chirurgical (en 1re intention)	- Indications : . **Hyperparathyroïdie symptomatique.** . **Calcémie > 2,75 mmol/L** (ou 0,25 mmol/L au-dessus de la norme du laboratoire). . **Calciurie > 400 mg/24 h** ou **10 mmol/24 h.** . **Insuffisance rénale chronique < 60 ml/min.** . **T-Score < -2,5** sur 1 site. . **Âge < 50 ans**- Suivi impossible. - **Cervicotomie exploratrice** : exploration des 4 parathyroïdes et **parathyroïdectomie sélective** (examen de repérage facultatif) ou **exérèse subtotale** en cas d'hyperplasie (3 glandes/4). - **Chirurgie mini-invasive** : si équipe entraînée, avec examen de repérage obligatoirement, en cas de lésion parathyroïdienne unique, en l'absence de goitre ou d'antécédents de chirurgie cervicale. - Surveillance : **dosage annuel de PTH 1-84** et **bilan phosphocalcique.**
	Abstention	- **Hydratation** suffisante. - Éviter les médicaments hypercalcémiants et l'immobilisation prolongée. - Apport adéquat en calcium et vitamine D. - **Bisphosphonates** pour contrôle de la calcémie. - **Calcimimétique** = **cinacalcet** (\. réabsorption osseuse et rénale du calcium) : en cas d'hyperparathyroïdie primaire sans traitement chirurgical ou sans cause retrouvée. - Surveillance : **calcémie et calciurie** 2 fois/an, **créatininémie** et **ostéodensitométrie** 1 fois/an.

HYPERPARATHYROÏDIE SECONDAIRE

= Conséquence de l'hypocalcémie de **l'insuffisance rénale chronique** : calcémie normale ou diminuée.
- Avec hypercalcémie :
. Prise médicamenteuse : **carbonate de calcium, vitamine D.**
. **Hyperparathyroïdie tertiaire** = autonomisation irréversible des glandes parathyroïdes, surtout après transplantation rénale (normalisation de la fonction rénale) ➔ **indication chirurgicale** formelle.

HYPERCALCÉMIE FAMILIALE BÉNIGNE

= Hypercalcémie hypocalciurique familiale.
- Affection rare, due à une **mutation inhibitrice du récepteur sensible au calcium au niveau parathyroïdien et rénal.**
- **Principal diagnostic différentiel de l'hyperparathyroïdie primaire** : hypercalcémie modérée + PTH normale ou discrètement élevée (inadaptée).
- Principal élément discriminant : **calciurie basse**.
- Pas de prise en charge thérapeutique nécessaire.

NÉOPLASIE ENDOCRINIENNE MULTIPLE

- Affection **héréditaire** généralement autosomique dominante, à expression variable (Syndrome de Werner) ➔ **hyperfonctionnement endocrine.**

NEM 1	= Mutation du **gène MEN1** codant la **ménine.**	
	Atteinte	- **Hyperparathyroïdie primaire** (par hyperplasie surtout) : > 95 % des cas, 1re manifestation. - **Tumeur endocrine pancréatique** : **insulinome** ++, **gastrinome**… - **Adénome hypophysaire** : **prolactinome** ++, **adénome à GH.**
	Autres	- **Carcinome bronchique.** - **Carcinome thymique.** - **Tumeur corticosurrénalienne.** - **Tumeur gastrique à cellules ECL.**
	À évoquer	- Systématiquement en cas de **tumeur endocrine du pancréas.** - En cas d'**hyperparathyroïdie** ou **adénome hypophysaire** : . Atcd familiaux. . Atteinte multifocale, ectopique, récidivante. . Sujet jeune < 50 ans.
	Bilan	- **Recherche de la mutation du gène de la ménine** (après consentement). - **Calcémie, phosphorémie, PTH 1,84.** - **Gastrinémie, insulinémie, VIP, glucagon.** - **Bilan d'adénome hypophysaire ± IRM cérébrale.**
NEM 2	= Mutation du **proto-oncogène RET** (Syndrome de Sipple), à transmission autosomique dominante.	
	Atteinte	- **Cancer médullaire de la thyroïde** : 1re manifestation, retrouvé dans 100 % des cas. - **Phéochromocytome** : 50 % des cas. - Selon le type : . 2a : **hyperparathyroïdie primaire.** . 2 b (5 %) : **aspect marfanoïde, névrome sous-muqueux, ganglioneuromatose digestive.**
	À évoquer	- Systématiquement en cas de **cancer médullaire de la thyroïde** ou de **phéochromocytome.** - En cas d'hyperparathyroïdie : si atcd familial, atteinte multifocale, ectopique, récidivante ou sujet < 50 ans.
	Bilan	- **Recherche de la mutation du proto-oncogène RET** (après consentement). - **Calcémie, phosphorémie, PTH 1,84.** - **Calcitonine basale** et **sous pentagastrine.** - **Métanéphrines** et **normétanéphrines urinaires** des 24 h.

Enquête génétique familiale : arbre génétique à partir du cas index et recherche de la mutation (après consentement).
- Absence de mutation : arrêt des recherches.
- Mutation présente : **bilan complet selon la NEM**, voire **mesure prophylactique** (thyroïdectomie prophylactique si NEM2).